

## PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION  
(PCT Rule 61.2)Date of mailing (day/month/year)  
15 May 2000 (15.05.00)

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

International application No.  
PCT/JP99/05448Applicant's or agent's file reference  
OP-1936-PCTInternational filing date (day/month/year)  
04 October 1999 (04.10.99)Priority date (day/month/year)  
05 October 1998 (05.10.98)

Applicant

NAGAOKA, Masato et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made: in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

25 April 2000 (25.04.00)

 in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election  was was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

R. Forax

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

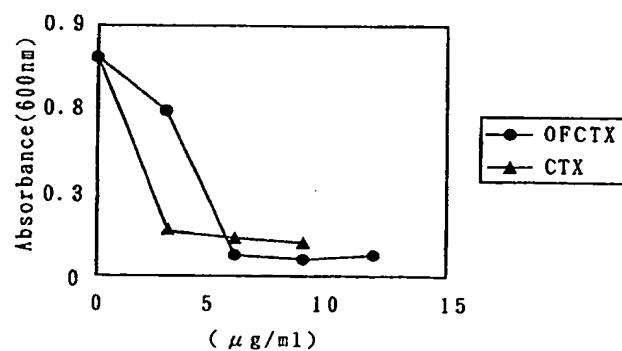
## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 31/725	A1	(11) 国際公開番号 WO00/20009
		(43) 国際公開日 2000年4月13日(13.04.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05448		(74) 代理人 佐藤正年, 外(SATO, Masatoshi et al.) 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目21番19号 秀和第2虎ノ門ビル 三和国際特許事務所 Tokyo, (JP)
(22) 国際出願日 1999年10月4日(04.10.99)		(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)
(30) 優先権データ 特願平10/282143 1998年10月5日(05.10.98)	JP	(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ヤクルト本社 (KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA)[JP/JP] 〒105-8660 東京都港区東新橋1丁目1番19号 Tokyo, (JP)
(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 長岡正人(NAGAOKA, Masato)[JP/JP] 柴田英之(SHIBATA, Hideyuki)[JP/JP] 高木逸子(TAKAGI, Itsuko)[JP/JP] 橋本秀介(HASHIMOTO, Shusuke)[JP/JP] 〒105-8660 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo, (JP)		(添付公開書類 国際調査報告書)

(54)Title: ANTIBACTERIAL AGENTS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54)発明の名称 抗菌剤及びその製造法



## (57) Abstract

Antibacterial agents showing a high affinity for *Helicobacter pylori* and having a chemical structure wherein an antibacterial substance is bonded to a sulfated polysaccharide or an oligosaccharide prepared by partly degrading a sulfated polysaccharide having an antibacterial effect specific to *H. pylori*. Preferable embodiments are those having the following chemical structures: Y-OCH(AH<sub>2</sub>NHR)<sub>n</sub> or Y-BH<sub>2</sub>NHR wherein Y represents a sulfated polysaccharide or an oligosaccharide prepared by partly degrading a sulfated polysaccharide; A represents a carbon atom originating in an aldehyde group formed by reducing the terminal reducing sugar of Y and then oxidizing with an oxidizing agent; B represents a carbon atom originating in an aldehyde group of the terminal reducing sugar of Y; R represents an antibacterial substance having a primary amino group or an amino group having been introduced thereinto, or an antibacterial agent derivative bonded to the above-described carbon atom A or B via a spacer; and n is 1 or 2.

*Helicobactor pylori* に対して高い親和性を有し、*Helicobactor pylori* に対して特異的な抗菌効果を有する硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類を部分分解したオリゴ糖に抗菌物質が結合した化学構造を有する抗菌剤。

好ましい態様としては、次の化学構造を有するもの。



[式中、Yは硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類の部分分解により調製されるオリゴ糖。AはYの還元末端糖を還元後、酸化剤を用いて酸化することにより生じたアルデヒド基に由来する炭素。BはYの還元末端糖のアルデヒド基に由来する炭素。Rは1級アミノ基を有するか又はアミノ基を導入した抗菌物質、又は抗菌物質をスペーサーを介して前記A炭素又はB炭素に結合する抗菌物質誘導体。n = 1又は2]

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロ伐キア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BF ブルガリア	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴー
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドバ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダッド・トバゴ
CG コンゴー	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジエール	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーゴースラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

## 明細書

## 抗菌剤及びその製造法

## 技術分野

本発明は抗菌剤に関し、特別には胃潰瘍や胃癌の原因菌であるヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) の除菌に有効なフコイダンに代表される硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類を部分分解したオリゴ糖の誘導体およびその製造法に関するものである。

従来、胃潰瘍の治療剤としては、胃酸分泌抑制を目的としたH<sub>2</sub>ブロッカーやプロトンポンプ阻害剤および胃粘膜保護剤が一般に用いられている。これらの薬剤は有効な治療効果を示すものの、*Helicobacter pylori* の感染者の場合は再発を繰り返すことが知られている。

また、この*Helicobacter pylori* 菌の感染者には、統計的に胃癌の発症率が高いことも知られている。このため消化性潰瘍の根本的な治療もしくは胃癌の予防という観点から、*Helicobacter pylori* の除菌を含む治療が必要であることが指摘されている（浅香正博著、*Helicobacter pylori* と胃粘膜病変（先端医学社、1995年7月1日）；日本消化器病学会編、*Helicobacter pylori* 治療ガイドライン資料、*Helicobacter pylori* 治療検討委員会）。

これらの指摘に基づいて、抗生物質と胃酸分泌抑制剤とを併用した除菌／治療が行われている。しかしながら、この方法は除菌効果が高いものの、比較的多量の抗生物質を用いるために下痢の発症や耐性菌の出現等の問題が生じている。

一方、本発明者らはモズクや青海苔等の部分分解物から調製されたオリゴ糖の誘導体が胃潰瘍に対して治療促進作用を示すのみならず、*Helicobacter pylori* に対する定着阻害作用や抗菌効果をも示すことを先に見出した（特開平11-60590号公報）。しかしながら、この誘導体物質は、潰瘍の治療促進作用は強いものの、その抗菌作用は未だ満足すべきものに至っていない。

係る状況下において、本発明者らは銳意研究を行った結果、硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類を酸処理等によりオリゴ糖とし、更に過ヨウ素酸酸化、対応するアミン類（抗菌物質）との反応、及び還元処理により糖誘導体を製造し、このもの

が*Helicobacter pylori* に対して高い親和性及び優れた抗菌効果を有していることを確認し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明の目的は*Helicobacter pylori* に対して高い親和性を有し、*Helicobacter pylori* に対して特異的な抗菌効果を有する抗菌剤を得ることにある。

### 発明の開示

本発明に係る抗菌剤は、硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類を部分分解したオリゴ糖に抗菌物質が結合した化学構造を有することを特徴とするものである。

好ましい態様としての本発明に係る抗菌剤は、次の化学構造を有することを特徴とするものである。



[式中、Yは硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類の部分分解により調製されるオリゴ糖。AはYの還元末端糖を還元後、酸化剤を用いて酸化することにより生じたアルデヒド基に由来する炭素。BはYの還元末端糖のアルデヒド基に由来する炭素。Rは1級アミノ基を有するか又はアミノ基を導入した抗菌物質、又は抗菌物質をスペーサーを介して前記A炭素又はB炭素に結合する抗菌物質誘導体。n = 1又は2]

また、硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類を部分分解したオリゴ糖の好ましい態様としては、フコイダン又はフコイダンを部分分解したオリゴフコース、もしくはカラゲナン又はカラゲナンを部分分解したカラビオースを挙げることができる。

本発明はまた、前述の抗菌剤を有効成分とする*Helicobacter pylori* 菌用抗菌剤を提供する。

本発明は更に、前述の抗菌剤を有効成分とする消化器潰瘍予防・治療剤も提供する。

本発明に係る抗菌剤の製造法は、硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類を部分分解したオリゴ糖の還元末端の糖残基のアルデヒド基を、直接又は酸化分解により末端糖残基を開環させる工程と、

この開環されたアルデヒド基に対応する抗菌物質のアミンを作用させてシップ塩基を生成させる工程と、

この生成されたシップ塩基を還元する工程とを備えたことを特徴とするもので

ある。

本発明による抗菌剤では、フコイダン、カラゲナン、ラムナン硫酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸等の硫酸化多糖類又はその部分分解により調製されるオリゴ糖に抗菌物質が結合されているものであるため、*Helicobacter pylori* に対して高い親和性を呈し、*Helicobacter pylori* に対して特異的な抗菌効果を示す。

即ち、硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類を部分分解したオリゴ糖は *Helicobacter pylori* に高い親和性を有し、*Helicobacter pylori* に特異的に吸着又は結合して *Helicobacter pylori* の胃壁に対して定着阻害を起こす。本発明は、この硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類を部分分解したオリゴ糖の *Helicobacter pylori* に対する特異性を利用し、硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類を部分分解したオリゴ糖に抗菌物質を結合させた抗菌剤、即ち、抗菌物質を有効的に *Helicobacter pylori* に作用させることのできる新規な抗菌剤を提供するものである。

本発明に係る硫酸化多糖類としては、高い抗菌効果が得られると言う観点から、フコイダン又はカラゲナン、特にフコイダンが好ましい。

また、本発明の抗菌剤は、*Helicobacter pylori* 以外の病原性細菌に対しても抗菌効果を有するため、これらの病原性細菌に適用してもよい。

本発明の好ましい態様による抗菌剤は、硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類を部分分解したオリゴ糖の還元末端に抗菌物質が結合された次の化学構造を有するものである。



[式中、Yは硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類の部分分解により調製されるオリゴ糖。AはYの還元末端糖を還元後、酸化剤を用いて酸化することにより生じたアルデヒド基に由来する炭素。BはYの還元末端糖のアルデヒド基に由来する炭素。Rは1級アミノ基を有するか又はアミノ基を導入した抗菌物質、又は抗菌物質をスペーサーを介して前記A炭素又はB炭素に結合する抗菌物質誘導体。n = 1又は2]

具体的には、式中のYはフコイダン、カラゲナン、ラムナン硫酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸等の硫酸化多糖類又はその部分分解により調製されるオリゴ糖であって、一部の水酸基は硫酸エステル化さ

れていてもよい。硫酸化多糖類としては、分画サイズの異なる限外濾過膜を組み合わせて分子量300～5000程度に調製したオリゴ糖を用いれば、より少量の抗生物質量で高い抗菌効果が得られ、特に分子量300～1000が好ましい。より詳細には、フコイダンでは分子量300～5000程度、特に分子量500～3000が好ましく、カラゲナンでは、分子量300～2000程度、特に分子量300～900が好ましい。

式中のRは、1級アミノ基を有するか、又はアミノ基を導入したセフェム系、ペニシリン系、アミノ酸糖体系、マクロライド系、ピリドカルボン酸系、オキサフェム系、モノバクタム系、カルバペネム系、テトラサイクリン系、ペプチド系やクロラムフェニコール、サルファ剤等の抗菌物質、もしくはこれらの物質にスペーサー導入した誘導体であればよい。

具体的には、セフェム系抗菌物質としては、Cefotaxime, Cephalotin, Cephalexine, Cephalexin, Cefradine, Cefazolin, Ceftezol, Cephapirin, Cephacetrile, Cefoxitin, Cefmetazole, Cefroxime, Cefotiam, Cephamandole, Cefsulodine, Ceftizoxime, Ceftazidime, Cefotetan, Cefmenoxime, Ceftriaxone, Cefoperazone, Cefbuperazone, Cefixime等が挙げられる。

ペニシリン系抗菌物質としては、Ampicillin, Benzyl-PC, Phenethicillin, Propicillin, Methicillin, Zxacillin, Cloxacillin, Amoxicillin, Cyclacillin, Carbenicillin, Sulbenicillin, Piperacillin等が挙げられる。

アミノ酸糖体系抗菌物質としては、Kanamycin, Bekanamycin, Tobramycin, Dibekacin, Gentamicin, Amikacin, Habekacin, Neomycin B, Paromomycin等が挙げられる。

マクロライド系抗菌物質としては、Erythromycin, Kitasamycin, Acetylkitasamycin, Oleandomycin, Josamycin, Acetylspiramycin, Midecamycin等が挙げられる。

ピリドカルボン酸系抗菌物質としては、Nalidixic acid, Oxolinic acid, Norfloxacin, Piromidic acid, Ofloxacin, Ciprofloxacin等が挙げられる。

オキサフェム系抗菌物質としては、Latamoxef等が挙げられる。

モノバクタム系抗菌物質としては、Sulfazecin, Monobactam等が挙げられる。

カルバペネム系抗菌物質としては、Thienamycin等が挙げられる。

テトラサイクリン系抗菌物質としては、Tetracycline, Chlortetracycline, Oxytetracycline, Demethyl Cholrtetracycline, Doxycycline, Methacycline, Minocycline等が挙げられる。

ペプチド系抗菌物質のうち前述の各抗菌物質に含まれる以外のものとしては、Gramicidin, Penicillin, Polymyxin, Gramicidin S, Viomycin, Actinomycin等が挙げられる。

この抗菌剤は、特に*Helicobacter pylori* に対して高い親和性を有し、*Helicobacter pylori* に特異的に吸着又は結合するため、特に*Helicobacter pylori* 菌用抗菌剤として有効である。更に、*Helicobacter pylori* 菌を特異的に阻害するため、消化器潰瘍予防・治療剤として用いることができる。

この硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類を部分分解したオリゴ糖の誘導体製造法の一実施の形態としてオリゴフコース誘導体の製造法を以下に示す。

ステップ1：フコイダンを含有する海藻類（モズク、クロメ、ヒバマタ等の褐藻類）より多糖を公知の抽出方法（例えば、松田和雄著、生物化学実験法 No.20、多糖の分離・精製法、学会出版センター等）にて抽出する。

ステップ2：得られたフコイダンを0.05M～0.1M程度の塩酸もしくはトリフルオロ酢酸の溶液に溶解し、100℃、10分～20分加熱処理してオリゴ糖化し、水酸化ナトリウムにて中和する。このオリゴ糖化は、フコイダナーゼ（フコイダン分解酵素）を用いて行ってもよく、その際の反応条件は適宜決定すればよい。こうして得られたオリゴ糖の溶液にNaBH<sub>4</sub>を加え、室温もしくは4℃にて16時間、還元処理を行う（特開平6-247861公報、特開平7-138166号公報参照）。

ステップ3：ステップ2の操作により得られたオリゴ糖のアルジトール体の溶液を電気透析（マイクロアシライザー、旭化成社製）にて脱塩する。

ステップ4：ステップ3の溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウムを加え氷温下で1時間程度反応する（反応時間は糖鎖の構造により、例えば1→3結合のオリゴ糖などの場合、より長時間反応してもよい）。反応液に過ヨウ素酸に対し過剰量のエチレングリコールを加え、更に1時間反応する。本液をステップ3と同様の方

法で脱塩する。本操作により還元末端にアルデヒド基を有するオリゴ糖が得られる。

ステップ5：ステップ4で調製した試料に0.5M濃度となるように酢酸を加え、室温下で20時間反応させる（非還元末端側の糖鎖が酸化されない条件であれば本操作を省略してもよい）。反応液を、目的とする分画分子量の限外濾過膜もしくは透析膜を用いて脱塩及びエチレングリコールやその分解物を除き、オリゴ糖を得る。またオリゴ糖画分はこれらの方で精製する以外に、活性炭クロマトグラフィーやゲル濾過等を用いて所望の分子量サイズに調製してもよい。

ステップ6：オリゴ糖画分を水に溶解し、導入する抗菌剤を加え室温にて1時間反応し、シップ塩基を形成させる。

ステップ7：ステップ6で得られた液にボランジメチルアミンを加え、室温下にて20時間反応させ、シップ塩基を還元する。還元剤には、ボランジメチルアミンの他に、本発明の目的に適合するような還元剤（例えば、ボラントリメチルアミン、NaCNBH<sub>3</sub>、NaBH<sub>4</sub>など）が適宜利用できる。

ステップ8：反応終了後、限外濾過もしくは透析により過剰の試薬を除く。過剰試薬が除去された還元液は凍結乾燥等で乾燥させるか、イオン交換クロマトグラフィー等で更に精製してもよい。この方法により得られたオリゴ糖誘導体は、消化器潰瘍の原因菌である*Helicobacter pylori* に対する抗菌効果を有することが確認された。

尚、ステップ2及び3を省略し、フコイダンそのものから多糖誘導体を調製しても同様の効果を得ることができる。また、本発明の抗菌剤の投与量は、通常の医薬の場合と同様に、好ましくは医師による処方に従って任意に選ぶことができるが、例えば分子量500～3000オリゴフコースより調製した誘導体を用いる場合には、成人に対し100mg/日～500mg/日、特に200mg/日～300mg/日の投与を行えば、副作用を抑制すると共に、高い抗菌効果を得ることが可能となる。抗菌効果を得るために、フコイダンの分子量が大きいほどその投与量も多量となるため、前記の分子量以外のものを用いる際には、適宜添加量を調節すればよい。

本発明の抗菌剤の剤形は、任意に選択することができる。しかしながら、一般

的には、本剤を薬学的に許容できる液状または固体状の担体と配合し、且つ必要に応じて、溶剤、分散剤、乳化剤、緩衝剤、安定剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤等を加えて、錠剤、顆粒剤、散剤、粉末剤、カプセル剤等に製剤して使用するのが適当である。

本発明は以上説明した通り、*Helicobactor pylori* に対して高い親和性を有し、*Helicobactor pylori* に対して特異的な抗菌効果を有する抗菌剤を得ることができるという効果がある。

#### 図面の簡単な説明

図1はOF-CTXの $^{13}\text{C}$  - NMRを示す線図である。縦軸は計測シグナルの相対強度、横軸は周波数 (Hz) である。

図2はOF-CTXとCTXとの*Helicobactor pylori* 増殖阻害効果を示す線図である。縦軸は濁度 (600nm) 、横軸は添加量 ( $\mu\text{g/mL}$ ) である。

#### 発明を実施するための最良の形態

##### 実施例1. オリゴフコース誘導体の製造

###### (1・1)フコイダンの抽出及びオリゴフコースの製造

沖縄モズク (*Cladosiphon okamuranus Tokida*) を脱イオン水にて塩抜きを行った後、藻体1kg当たり1リットルの割合で脱イオン水に懸濁し、本懸濁液を塩酸でpH2とした。本液を100°C、10分間加熱抽出後、ガーゼにて藻体を濾別し、濾液を更に遠心し不溶物を除いた (9000rpm、60分)。

上清をNaOHにて中和後、0.2M濃度になるようにメタ過ヨウ素酸ナトリウムを加え、混入してくるアルギン酸やウロン酸成分を分解した。遮光下にて20時間反応後、エチレングリコールにて反応を停止した。本液に水素化ホウ素ナトリウムを0.2M濃度になるように加え、室温にて16時間反応した。本液を限外濾過 (分画分子量 5,000) にて濃縮後、透析した。透析内液を塩酸にてpH2とし、10°C、10分間加熱処理した。処理液を透析後、凍結乾燥しフコイダンを得た (4g / 1kg湿藻体)。

###### (1・2)オリゴフコースの調製と過ヨウ素酸酸化

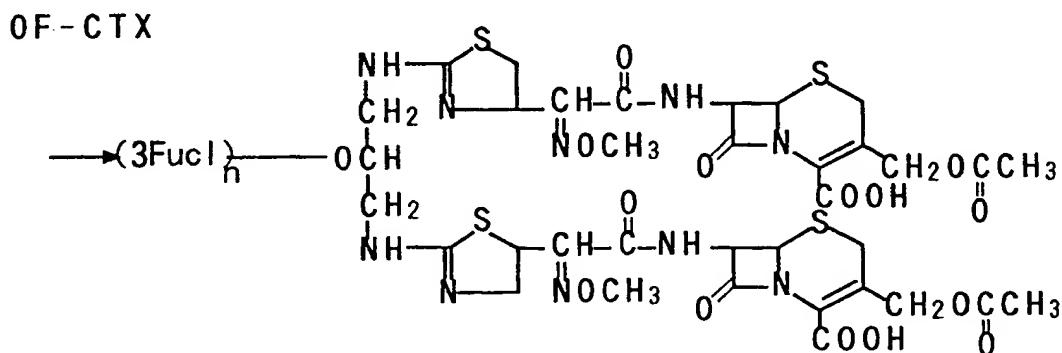
フコイダンを200mg/mLの濃度に溶解し、0.075M～0.1M濃度となるように塩酸（又はトリフルオロ酢酸でも可）を加えた。100°Cにて10分、加熱後、室温まで冷却する。本液をNaOHにて中和後、NaBH<sub>4</sub>をフコイダン1gにつき200mgの割合で加えた。4°Cにて20時間反応した。

反応液を酢酸にてpH6とし、電気透析装置（旭化成、マイクロアシライザー、AC220膜使用）にて脱塩した。脱塩後、試料溶液に0.2M濃度となるように、NaIO<sub>4</sub>を加え、氷温下にて1時間反応させた。反応液にエチレングリコールを過ヨウ素酸に対し2当量加え、氷温下にて更に1時間反応した。反応液を分画分子量1000の限外濾過膜（ミリポア社製）にてろ過、濃縮した。内液を凍結乾燥し、オリゴフコースのアルデヒド誘導体を得た（収率約25%）。

#### (1・3) 抗菌物質とのカップリング反応及び還元反応

(1・2)で製造したオリゴ糖のアルデヒド誘導体(5g)を水100mLに溶解し、1gのセファトキシナム(CTX)を加えた。0.5M、NaHCO<sub>3</sub>溶液(pH8.5)を1mL加え、室温下で1時間反応下。反応後、ボランジメチルアミン複合体を、1g加え、室温下にて20時間反応させた。反応液は、分画分子量1000の透析膜にて、一昼夜、透析後、凍結乾燥して目的とする試料(OF-CTX)を得た(収量1.14g)。図1は得られたOF-CTXの<sup>13</sup>C-NMRを示す線図である。得られたOF-CTXの具体的な構造は次の化学式(1)に示す通りである。

#### 化学式(1)

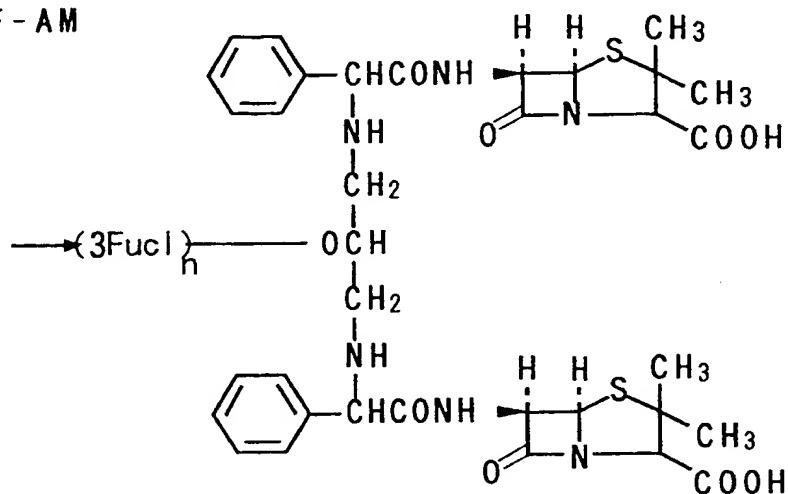


(1・3)と同様に、セファトキシナムの変わりにアンピシリンと反応させ、反応液を同様に処理し、オリゴフコースアンピシリン誘導体(OF-AM)を得た。得られたOF-AMの具体的な構造は下記の化学式(2)に示す通りである。

オリゴフコース 2 g を 80mL の 40% エタノール水に溶解 (0.05M、NaCO<sub>3</sub>)。12-アミノラウリン酸 (C12)、350mg を加え、45°C 1 時間反応した。ボランジメチルアミンを 300mg 加え、45°C にて 16 時間反応した。

### 化学式 (2)

OF-AM



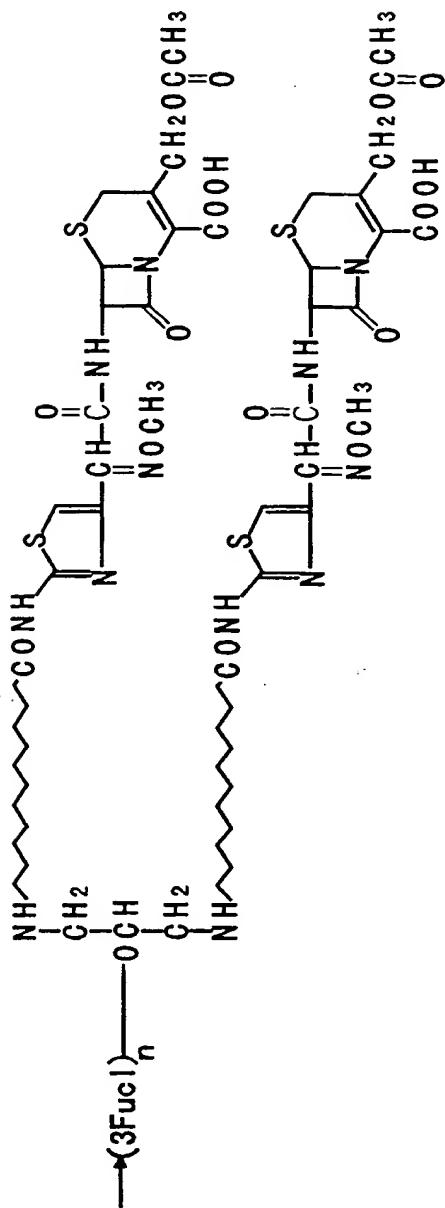
反応後分画分子量 1000 カットの透析チューブにて透析した。透析物の凍結乾燥品 (875mg) を 10mL の水に溶解し、EDC 500mg を加えた。室温で 2 時間反応後、セファトキシナム Na を 350mg 加え、4 時間反応した。反応後分画分子量、100 の透析膜にて 2 日間透析後、凍結乾燥し誘導体を得た (OF-C12-CTX、収量 384mg)。得られた OF-C12-CTX の具体的な構造は下記の化学式 (3) に示す通りである。

アミノラウリル酸 4.5 g を 200mL の 30% エタノール水に懸濁し、NaOH を適宜加え、溶解した。溶液に 14.5 g のオリゴフコースを加え、40°C、1 時間反応した。ボランジメチルアミンを 3 g 加え、40°C にて 20 時間反応した。塩酸で pH 5 とし、9000rpm、15 分遠心後、上清を分画分子量 1000 カットの透析膜にて透析した。透析物をろ過後、凍結乾燥し、オリゴフコースのアミノラウリル酸誘導体を得た (収量 2.67 g)。

得られた誘導体を 40mL の水に懸濁し、メタノールを溶解するまで加えた。塩酸で pH 5 とし、水溶性カルボジイミド 3.5 g、N-ヒドロキシスクシミド 1.5 g を加え、室温下 20 時間反応した。反応液を透析後、凍結乾燥し、乾燥物 1.2 g を水

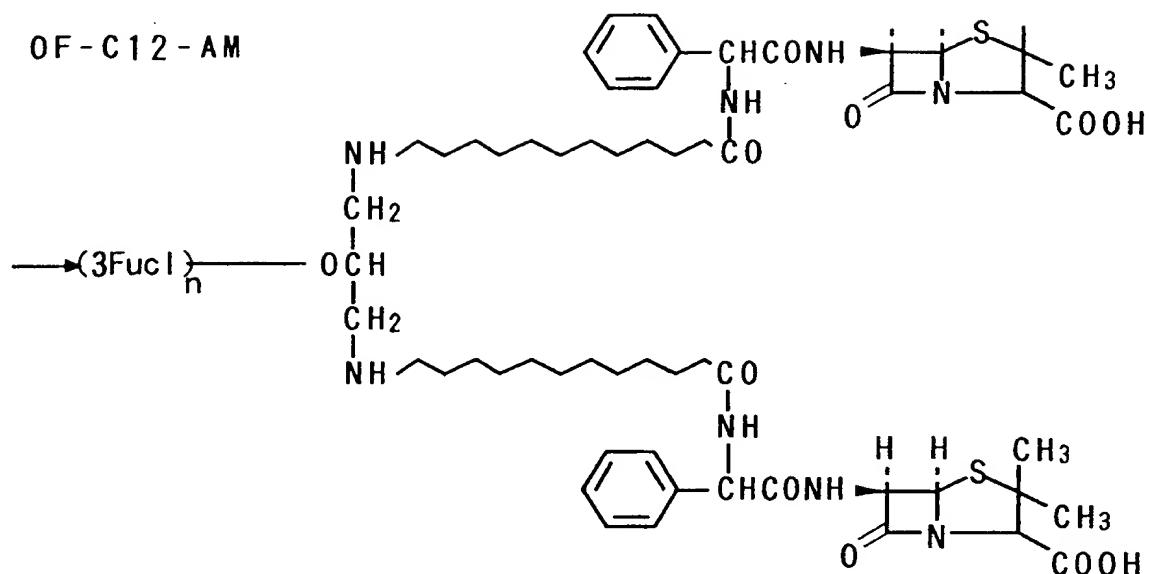
20mLに溶解した。

化学式 (3)



この液に0.5gのアンピシリンナトリウムを加え、1M、NaHCO<sub>3</sub>を1mL加えた。室温下、20時間反応後、反応液を、1000カットの透析膜にて透析する。透析内液をろ過後、凍結乾燥しオリゴフコースにスペーサを導入したアンピシリン誘導体(OF-C12-AM)を得た(収量230.6mg)。得られたOF-C12-AMの具体的な構造は下記の化学式(4)に示す通りである。

## 化学式 (4)



## 実施例2. カラビオース誘導体の製造

$\kappa$ カラゲナン (10 g) を100mLの0.3N硫酸に含水した。40°Cにて20時間、浸透後、100°Cにて10分、加熱した。室温まで放置後、中和した。遠心分離 (20000 rpm、30分) により不要物を除去後、マイクロアシライザーにて脱塩し、凍結乾燥することで9.74 g のカラビオースが得られた。

得られたカラビオース 1 g にアンピシリン 1 g を加え20mLの脱イオン水に溶解したものと、カラビオース 1 g にセフォトキシナム 1 g を加え20mLの脱イオン水に溶解したものとを用意した。

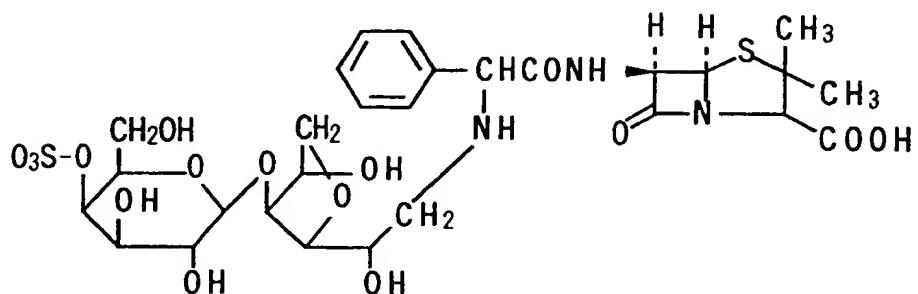
35°Cにて1時間反応後、ポランジメチルアミン複合体を各々に1 g ずつ加え、25°Cにて20時間反応した。反応液に1 mLの1 Mの酢酸緩衝液 (pH 4.6) を加え、予め平衡化しておいたマイクロプレップ H I G H Q (15mL) に供した。80mLの50 mM酢酸緩衝液にて溶出させた。これにより、未反応の抗生物質及びボランが溶出する。続いて80mLの1 MのNaClを含む同緩衝液で溶出させた。

この画分を集め、電気透析にて脱塩後、分画分子量500カットの透析膜にて透析を行った。透析物を回収し、凍結乾燥することにより、カラビオースアンピシリソ誘導体 (CarrabioAM) 587mg、及びカラビオースセフォトキシナム誘導体 (CarrabioCTX) 437mgを得た。

得られたカラビオースアンピシリン誘導体 (CarrabioAM) 及びカラビオースセフォトキシナム誘導体 (CarrabioCTX) の具体的な構造式は下記の化学式 (5) 及び化学式 (6) に示す通りである。

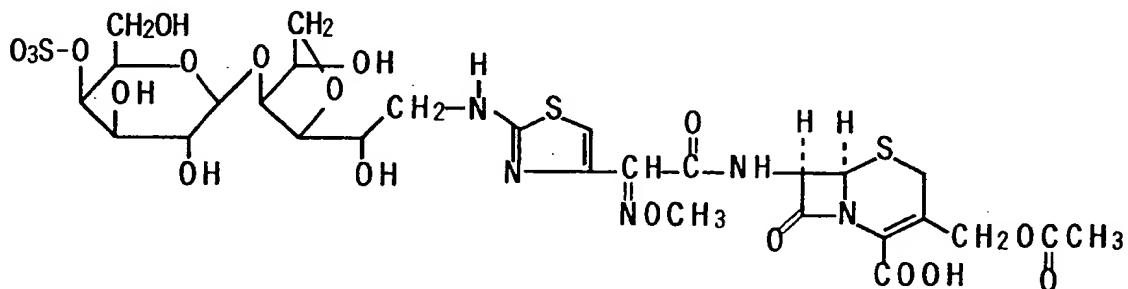
化学式 (5)

CarrabioAM



化学式 (6)

CarrabioCTX



実施例 3. *Helicobacter pylori* に対する抗菌作用の検証 1

*Helicobacter pylori* 増殖阻害活性は以下の方法で測定した。1 mLのブルセラ培地に*Helicobacter pylori* 臨床分離株 ( $1.5 \times 10^8$  CFU/mL) を $100 \mu$  L加え、更に1 mg/mLのOF-CTX若しくはセファトキシナム (CTX) を0, 3, 6, 9, 12  $\mu$  Lずつ加える。37°Cにて3日間培養後、濁度 (A600nm) を測定し増殖率を測定した。結果を図2に示す。

図に示した通り、OF-CTXは*Helicobacter pylori* に対し $6 \mu$  g/mLの濃度でほぼ完全に増殖を阻害した。本活性はセファトキシナムより若干弱いものの、OF

-CTX分子中のセファトキシナム含有量はモル比でフコース量の約1/10であることから、OF-CTXの活性はCTX単体の活性よりも高いものであると考えられる。

#### 実施例4. *Helicobacter pylori* に対する抗菌作用の検証2

*Helicobacter pylori* を25mLのブルセラ培地に懸濁し、各500  $\mu$  Lずつ分注し、本液に30  $\mu$  Lの培地のみ、1 mg/mLのOF-CTXを加え、0 °Cにて0～25分処理する。14000rpm、7分遠心後、沈渣を1 mLの培地に再懸濁し、その内100  $\mu$  Lずつ分注する。本液に1 mLの培地を加え、37 °Cにて3日間培養後、600nmにおける濁度を測定した。その結果、対照群の濁度が0.494であるのに対し、OF-CTX前処理群の濁度は0.153であり、約70%の増殖阻害効果を示したことになる。

以上のように、本発明によれば、フコイダンやオリゴフコースの誘導体は*Helicobacter pylori* に対し抗菌作用を有し、且つ実施例4に示したように、これら誘導体は洗浄後も効果を示すことから、*Helicobacter pylori* に接着し、効果を示すものと考えられた。これにより、これらの誘導体は*Helicobacter pylori* に指向性（特異性）を有した抗菌剤として、胃潰瘍や胃癌の治療に有益な薬剤として利用できる。

#### 実施例5. *Helicobacter pylori* に対する抗菌作用の検証3

*Helicobacter pylori* 培養菌体を $1.5 \times 10^8$  CFU/mLとなるように5%FCSを含むブルセラ培地に懸濁し、200  $\mu$  Lずつ96穴マイクロプレートに撒いた後、実施例2で得られたカラビオースアンピシリン誘導体（CarrabioAM）、カラビオースセフォトキシナム誘導体（CarrabioCTX）（各1 mg/mL）を2  $\mu$  Lずつ撒いた。攪拌後、37°Cにて微好気下の条件で3日間培養し、600nmにおける濁度を測定した。その結果、対照群の吸光度は0.835であったのに対し、カラビオースアンピシリン誘導体（CarrabioAM）添加群では0.003、カラビオースセフォトキシナム誘導体（CarrabioCTX）添加群では0.000で完全に*Helicobacter pylori* の増殖を抑制した。

## 請求の範囲

1 硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類を部分分解したオリゴ糖に抗菌物質が結合した化学構造を有することを特徴とする抗菌剤。

2 次の化学構造を有することを特徴とする請求項1に記載の抗菌剤。



[式中、Yは硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類の部分分解により調製されるオリゴ糖。AはYの還元末端糖を還元後、酸化剤を用いて酸化することにより生じたアルデヒド基に由来する炭素。BはYの還元末端糖のアルデヒド基に由来する炭素。Rは1級アミノ基を有するか又はアミノ基を導入した抗菌物質、又は抗菌物質をスペーサーを介して前記A炭素又はB炭素に結合する抗菌物質誘導体。n = 1又は2]

3 硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類を部分分解したオリゴ糖が、フコイダン又はフコイダンを部分分解したオリゴフコース、もしくはカラゲナン又はカラゲナンを部分分解したカラビオースであることを特徴とする請求項1に記載された抗菌剤。

4 請求項1に記載の抗菌剤を有効成分とする*Helicobacter pylori* 菌用抗菌剤。

5 請求項1に記載の抗菌剤を有効成分とする消化器潰瘍予防・治療剤。

6 請求項1に記載された抗菌剤の製造法において、  
硫酸化多糖類又は硫酸化多糖類を部分分解したオリゴ糖の還元末端の糖残基のアルデヒド基を、直接又は酸化分解により末端糖残基を開環させる工程と、  
この開環されたアルデヒド基に対応する抗菌物質のアミンを作用させてシップ塩基を生成させる工程と、  
この生成されたシップ塩基を還元する工程とを備えたことを特徴とする抗菌剤の製造法。

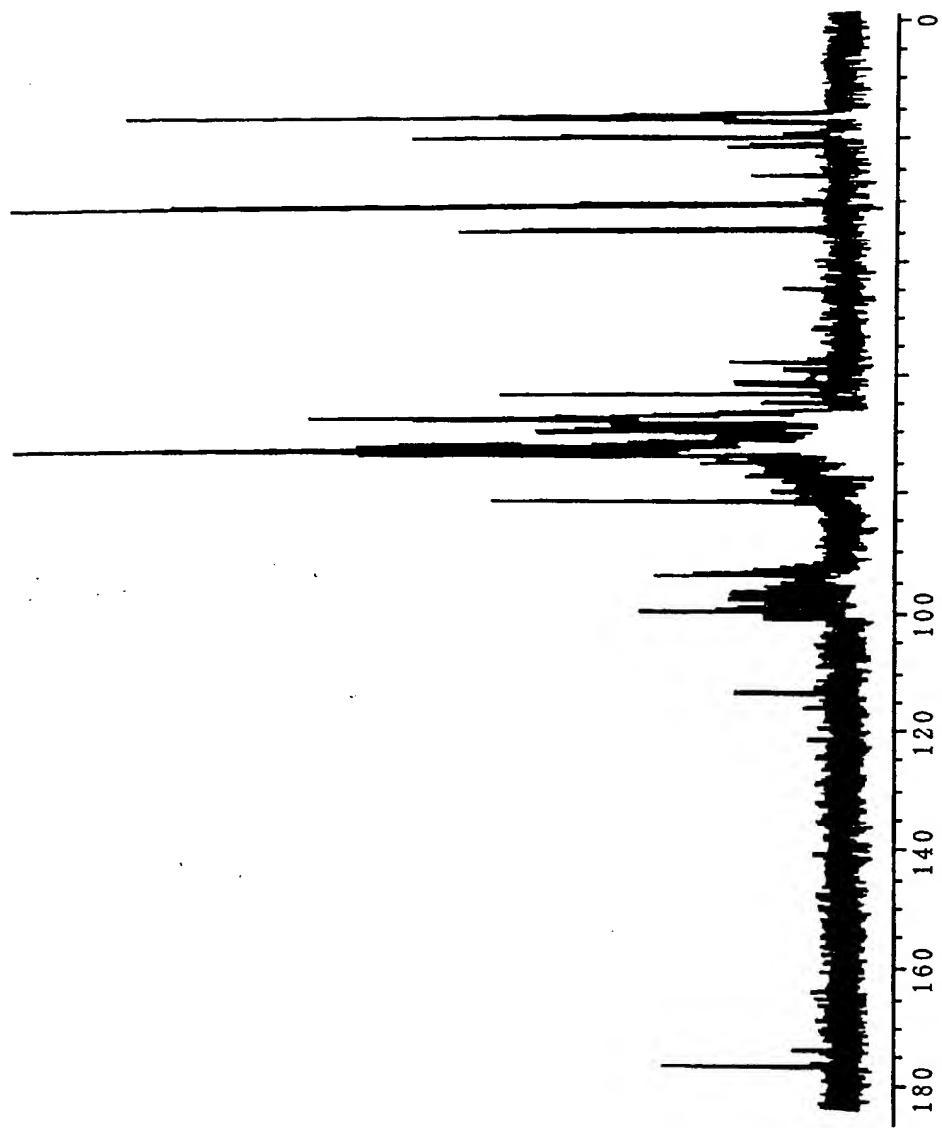
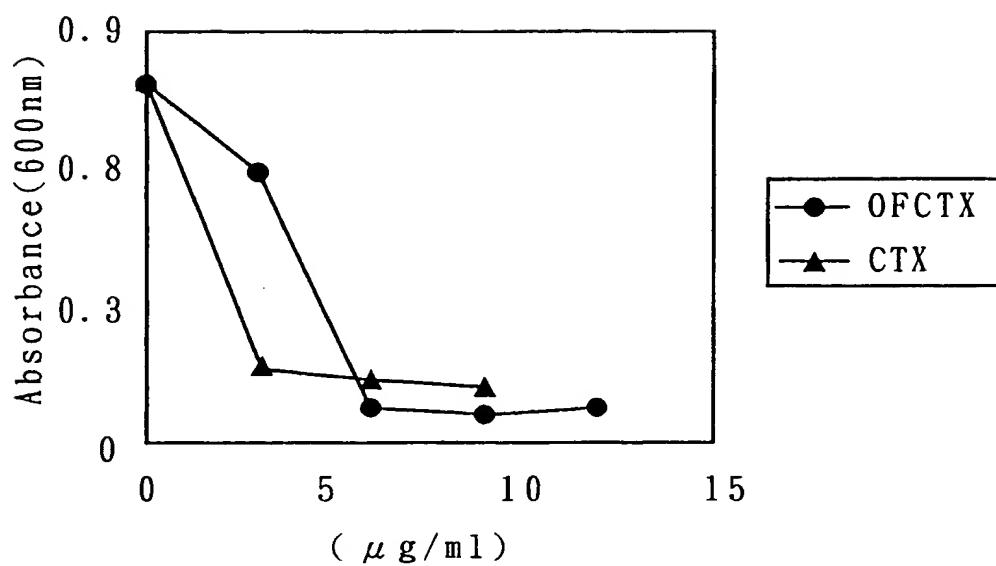


FIG. 1



F I G. 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05448

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/725

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/725

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 10-114660, A (TOYOB0 CO., LTD.), 06 May, 1998 (06.05.98) (Family: none)	1
X	JP, 10-155898, A (TOYOB0 CO., LTD.), 16 June, 1998 (16.06.98) (Family: none)	1
P, X	JP, 11-60590, A (YAKULT HONSHA CO., LTD.), 02 March, 1999 (02.03.99), & WO, 99/10360, A1 & AU, 9887482, A	1-6
Y	JP, 4-500798, A (Bukh Meditec A/S), 13 February, 1992 (13.02.92), & WO, 89/05646, A1 & AU, 8929146, A & DK, 9001515, A & EP, 394333, A & CA, 2020199, A & DK, 9200057, A & AU, 9333960, A	1, 3-5 2, 6
Y	JP, 7-138166, A (YAKULT HONSHA CO., LTD.), 30 May, 1995 (30.05.95) & EP, 645143, A1 & AU, 9474187, A & CA, 2132150, A & NZ, 264517, A & CN, 1108572, A	1, 3-5, 2, 6

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
25 November, 1999 (25.11.99)

Date of mailing of the international search report  
07 December, 1999 (07.12.99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP99/05448

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 54-46836, A (Sangyo Kagaku Kenkyu Kyokai), 13 April, 1979 (13.04.79) (Family: none)	1,3-5
Y	JP, 54-46840, A (Sangyo Kagaku Kenkyu Kyokai), 13 April, 1979 (13.04.79) (Family: none)	1,3-5
Y	JP, 8-333213, A (TAYCA CORPORATION), 17 December, 1996 (17.12.96) (Family: none)	1,3-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl<sup>6</sup> A 61 K 31/725

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl<sup>6</sup> A 61 K 31/725

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 10-114660, A (東洋紡績株式会社), 6. 5月. 1998 (06. 05. 98) (ファミリーなし)	1
X	JP, 10-155898, A (東洋紡績株式会社), 16. 6 月. 1998 (16. 06. 98) (ファミリーなし)	1
P, X	JP, 11-60590, A (株式会社ヤクルト本社), 2. 3 月. 1999 (02. 03. 99) & WO, 99/10360, A1&AU, 9887482, A	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す  
もの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日  
以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行  
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する  
文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって  
て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理  
論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明  
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以  
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに  
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 11. 99

国際調査報告の発送日

07.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C(続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y A	JP, 4-500798, A (ブーク メディテツク エイ/エス), 13. 2月. 1992 (13. 02. 92) & WO89/05646, A1&AU, 8929146, A& DK, 9001515, A&EP, 394333, A& CA, 2020199, A&DK, 9200057, A& AU, 9333960, A	1, 3-5 2, 6
Y	JP, 7-138166, A (株式会社ヤクルト本社), 30. 5月. 1995 (30. 05. 95) &EP, 645143, A1& AU, 9474187, A&CA, 2132150, A& NZ, 264517, A&CN, 1108572, A	1, 3-5 2, 6
Y	JP, 54-46836, A (財団法人産業科学研究協会), 13. 4月. 1979 (13. 04. 79) (ファミリーなし)	1, 3-5
Y	JP, 54-46840, A (財団法人産業科学研究協会), 13. 4月. 1979 (13. 04. 79) (ファミリーなし)	1, 3-5
Y	JP, 8-333213, A (テイカ株式会社), 17. 12月. 1996 (17. 12. 96) (ファミリーなし)	1, 3-5

## 特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

出願人代理人

佐藤 正年

殿

PCT

あて名

〒 105-0001  
 東京都港区虎ノ門一丁目21番19号  
 秀和第2虎ノ門ビル 三和国際特許事務所

国際予備審査報告の送付の通知書

(法施行規則第57条)  
 (PCT規則71.1)

発送日  
 (日.月.年)

05.12.00

出願人又は代理人  
 の書類記号

0P-1936-PCT

重要な通知

国際出願番号

PCT/JP99/05448

国際出願日

(日.月.年) 04.10.99

優先日

(日.月.年) 05.10.98

出願人（氏名又は名称）

株式会社 ヤクルト本社

1. 国際予備審査機関は、この国際出願に関して国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、それらをこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。
2. 国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、すべての選択官庁に通知するために、それらの写しを国際事務局に送付する。
3. 選択官庁から要求があったときは、国際事務局は国際予備審査報告（付属書類を除く）の英語の翻訳文を作成し、それをその選択官庁に送付する。
4. 注意

出願人は、各選択官庁に対し優先日から30月以内に（官庁によってはもっと遅く）所定の手続（翻訳文の提出及び国内手数料の支払い）をしなければならない（PCT39条（1））（様式PCT/IB/301とともに国際事務局から送付された注を参照）。

国際出願の翻訳文が選択官庁に提出された場合には、その翻訳文は、国際予備審査報告の付属書類の翻訳文を含まなければならない。

この翻訳文を作成し、関係する選択官庁に直接送付するのは出願人の責任である。

選択官庁が適用する期間及び要件の詳細については、PCT出願人の手引き第II巻を参照すること。

名称及びあて名 日本国特許庁（IPEA/JP） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員 特許庁長官	4P	9159
	電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

## 特許協力条約

PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 0P-1936-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/05448	国際出願日 (日.月.年) 04.10.99	優先日 (日.月.年) 05.10.98
国際特許分類 (IPC) Int.Cl <sup>7</sup> A61K31/737, A61P31/04		
出願人（氏名又は名称） 株式会社 ヤクルト本社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。

この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対しても訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で        ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

I  国際予備審査報告の基礎  
II  優先権  
III  新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成  
IV  発明の単一性の欠如  
V  PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明  
VI  ある種の引用文献  
VII  国際出願の不備  
VIII  国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 25.04.00	国際予備審査報告を作成した日 27.11.00
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 富永 保印 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。PCT規則70.16, 70.17)

 出願時の国際出願書類

<input type="checkbox"/> 明細書	第 _____	ページ、	出願時に提出されたもの
明細書	第 _____	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書	第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲	第 _____	項、	出願時に提出されたもの
請求の範囲	第 _____	項、	PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲	第 _____	項、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲	第 _____	項、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 図面	第 _____	ページ/図、	出願時に提出されたもの
図面	第 _____	ページ/図、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面	第 _____	ページ/図、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分	第 _____	ページ、	出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分	第 _____	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分	第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
- PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
- 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、スクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- この国際出願に含まれる書面による配列表
- この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された書面による配列表
- 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ
- 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項
- 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5.  この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかつたものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条 (PCT35条(2)) に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 2-6  
請求の範囲 1

有

無

進歩性 (I S)

請求の範囲 2, 6  
請求の範囲 1, 3-5

有

無

産業上の利用可能性 (I A)

請求の範囲 1-6  
請求の範囲

有

無

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1 : J P, 10-114660, A  
 文献2 : J P, 10-155898, A  
 文献3 : J P, 4-500798, A  
 文献4 : J P, 7-138166, A  
 文献5 : J P, 54-46836, A  
 文献6 : J P, 54-46840, A  
 文献7 : J P, 8-333213, A

## 説明 :

国際調査報告で引用された上記文献1, 2には、ムコ多糖類と第4級アンモニウム等の抗菌性物質とが結合との複合体からなる抗菌性付与抗血栓性組成物が記載されており、請求の範囲1に記載された発明はこれと同一である。したがって、請求の範囲1に記載された発明は新規性・進歩性を有しない。

上記文献1-7には請求の範囲2-6に記載された発明は記載されていないから、これら発明は新規性を有する。

しかしながら、上記文献3には、スクラルファート等の硫酸化多糖が消化性潰瘍に有効であること、抗菌剤等と組み合わせて用いられることが、上記文献4には、フコイダンが抗潰瘍作用を有すること、ヘリコバクターピロリの定着阻害作用を有することが、上記文献5, 6には、セファロスポリン系、ペニシリリン系等の化合物が抗菌作用を有することが、上記文献7には多糖類と抗菌性物質を組み合わせた抗ウイルス、抗菌剤が、各々記載されているから、これらと文献1, 2に記載された発明とを組み合わせて請求の範囲3-5に記載された発明とすることは当業者が容易になし得たものと認められる。

したがって、請求の範囲3-5は進歩性を有しない。

上記文献1-7には、請求の範囲2, 6に記載された発明は示唆されていないから、これら発明は進歩性を有する。

## VI. ある種の引用文献

## 1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日.月.年)	出願日 (日.月.年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日.月.年)
JP, 11-060590, A [PX]	02.03.99	22.08.97	

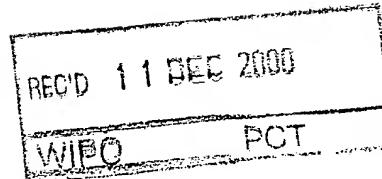
## 2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日.月.年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日.月.年)

## 特許協力条約

PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
(PCT36条及びPCT規則70)

出願人又は代理人 の書類記号 0P-1936-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/05448	国際出願日 (日.月.年) 04.10.99	優先日 (日.月.年) 05.10.98
国際特許分類 (IPC) Int.Cl' A61K31/737, A61P31/04		
出願人（氏名又は名称） 株式会社 ヤクルト本社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。
<input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u>      </u> ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input checked="" type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 25.04.00	国際予備審査報告を作成した日 27.11.00
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 富永 保 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3490
	4P 9159

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。（法第6条（PCT14条）の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。PCT規則70.16, 70.17）

 出願時の国際出願書類

明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、付の書簡と共に提出されたもの

請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、付の書簡と共に提出されたもの

図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、付の書簡と共に提出されたもの

明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
 PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

この国際出願に含まれる書面による配列表  
 この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された書面による配列表  
 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 振正により、下記の書類が削除された。

明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5.  この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、振正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その振正がされなかつたものとして作成した。（PCT規則70.2(c) この振正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。）

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条 (PCT35条(2)) に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲 2 - 6	有
	請求の範囲 1	無

進歩性 (I S)	請求の範囲 2, 6	有
	請求の範囲 1, 3 - 5	無

産業上の利用可能性 (I A)	請求の範囲 1 - 6	有
	請求の範囲	無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1 : J P, 10-114660, A  
 文献2 : J P, 10-155898, A  
 文献3 : J P, 4-500798, A  
 文献4 : J P, 7-138166, A  
 文献5 : J P, 54-46836, A  
 文献6 : J P, 54-46840, A  
 文献7 : J P, 8-33213, A

説明 :

国際調査報告で引用された上記文献1, 2には、ムコ多糖類と第4級アンモニウム等の抗菌性物質とが結合との複合体からなる抗菌性付与抗血栓性組成物が記載されており、請求の範囲1に記載された発明はこれと同一である。したがって、請求の範囲1に記載された発明は新規性・進歩性を有しない。

上記文献1-7には請求の範囲2-6に記載された発明は記載されていないから、これら発明は新規性を有する。

しかしながら、上記文献3には、スクラルファート等の硫酸化多糖が消化性潰瘍に有効であること、抗菌剤等と組み合わせて用いられることが、上記文献4には、フコイダンが抗潰瘍作用を有すること、ヘリコバクターピロリの定着阻害作用を有することが、上記文献5, 6には、セファロスポリン系、ペニシリソ系等の化合物が抗菌作用を有することが、上記文献7には多糖類と抗菌性物質を組み合わせた抗ウイルス、抗菌剤が、各々記載されているから、これらと文献1, 2に記載された発明とを組み合わせて請求の範囲3-5に記載された発明とすることは当業者が容易になし得たものと認められる。

したがって、請求の範囲3-5は進歩性を有しない。

上記文献1-7には、請求の範囲2, 6に記載された発明は示唆されていないから、これら発明は進歩性を有する。

## VI. ある種の引用文献

## 1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
J P, 11-060590, A [PX]	02.03.99	22.08.97	

## 2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SATO, Masatoshi  
 Sanwa International Patent Office  
 Shuwa Daini Toranomon Building  
 21-19, Toranomon 1-chome  
 Minato-ku  
 Tokyo 105-0001  
 JAPON

Date of mailing (day/month/year)
13 April 2000 (13.04.00)

Applicant's or agent's file reference
OP-1936-PCT

## IMPORTANT NOTICE

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/JP99/05448	04 October 1999 (04.10.99)	05 October 1998 (05.10.98)
Applicant KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
 AU,CN,JP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:  
 CA,EP

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 13 April 2000 (13.04.00) under No. WO 00/20009

## REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a **demand for international preliminary examination** must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

## REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the **national phase**, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer  J. Zahra  Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用）- 印刷日時 1999年12月16日 (16.12.1999) 木曜日 14時12分15秒

OP-1936-PCT

0	受理官庁記入欄 国際出願番号	
0-1		
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	この特許協力条約に基づく国 際出願願書(様式 - PCT/R0/101)は、 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.84 (updated 01.06.1999)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許 協力条約に従って処理されること を請求する。	
0-6	出願人によって指定された受 理官庁	日本国特許庁 (R0/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	OP-1936-PCT
I	発明の名称	抗菌剤及びその製造法
II	出願人 II-1 この欄に記載した者は II-2 右の指定国についての出願人で ある。 II-4ja II-4en II-5ja II-5en II-6 II-7 II-8 II-9	出願人である (applicant only) 米国を除くすべての指定国 (all designated States except US) 株式会社ヤクルト本社 KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA 105-8660 日本国 東京都 港区 東新橋1丁目1番19号 1-19, Higashisinbashi 1-chome minato-ku, Tokyo 105-8660 Japan 日本国 JP 日本国 JP 03-3574-8968 03-3574-7049

III-1 III-1-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-1-2	右の指定国についての出願人で ある。 氏名(姓名) Name (LAST, First)	長岡 正人 NAGAOKA, Masato 105-8660 日本国 東京都 港区
III-1-4ja III-1-4en III-1-5ja	あて名:	東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内 c/o Kabushiki Kaisha Yakult Honsha, 1-19, Higashisinbashi 1-chome minato-ku, Tokyo 105-8660 Japan
III-1-5en	Address:	日本国 JP
III-1-6 III-1-7	国籍(国名) 住所(国名)	日本国 JP
III-2 III-2-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-2-2	右の指定国についての出願人で ある。 氏名(姓名) Name (LAST, First)	柴田 英之 SHIBATA, Hideyuki 105-8660 日本国 東京都 港区
III-2-4ja III-2-4en III-2-5ja	あて名:	東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内 c/o Kabushiki Kaisha Yakult Honsha, 1-19, Higashisinbashi 1-chome minato-ku, Tokyo 105-8660 Japan
III-2-5en	Address:	日本国 JP
III-2-6 III-2-7	国籍(国名) 住所(国名)	日本国 JP
III-3 III-3-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-3-2	右の指定国についての出願人で ある。 氏名(姓名) Name (LAST, First)	高木 逸子 TAKAGI, Itsuko 105-8660 日本国 東京都 港区
III-3-4ja III-3-4en III-3-5ja	あて名:	東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内 c/o Kabushiki Kaisha Yakult Honsha, 1-19, Higashisinbashi 1-chome minato-ku, Tokyo 105-8660 Japan
III-3-5en	Address:	日本国 JP
III-3-6 III-3-7	国籍(国名) 住所(国名)	日本国 JP

III-4		
III-4-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-4-2	右の指定国についての出願人で ある。	米国のみ (US only)
III-4-4ja	氏名(姓名)	橋本 秀介
III-4-4en	Name (LAST, First)	HASHIMOTO, Shusuke
III-4-5ja	あて名:	105-8660 日本国 東京都 港区
III-4-5en	Address:	東新橋 1 丁目 1 番 19 号 株式会社ヤクルト本社内 c/o Kabushiki Kaisha Yakult Honsha, 1-19, Higashisinbashi 1-chome minato-ku, Tokyo 105-8660 Japan
III-4-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-4-7	住所(国名)	日本国 JP
IV-1	代理人又は共通の代表者、通 知のあて名 下記の者は国際機関において右 記のごとく出願人のために行動 する。	
IV-1-1ja	氏名(姓名)	代理人 (agent)
IV-1-1en	Name (LAST, First)	佐藤 正年
IV-1-2ja	あて名:	SATO, Masatoshi 105-0001 日本国 東京都 港区
IV-1-2en	Address:	虎ノ門一丁目 21 番 19 号 秀和第2虎ノ門ビル 三和国際特許事務所 SANWA INTERNATIONAL PATENT OFFICE. Shuwa Daini Toranomon Bldg. 21-19, Toranomon 1-chome Minato-ku, Tokyo 105-0001 Japan
IV-1-3	電話番号	03-3504-3508
IV-1-4	ファクシミリ番号	03-3504-3507
IV-1-5	電子メール	BYR12607@nifty.ne.jp
IV-2	その他の代理人	
IV-2-1ja	氏名	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent)
IV-2-1en	Name(s)	佐藤 年哉
V	国の指定	
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。)	EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国 である他の国
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。)	AU CA CN JP KR US

V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。	
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-1-1	先の出願日	1998年10月05日 (05. 10. 1998)
VI-1-2	先の出願番号	特願平10-282143
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証原本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。	VI-1
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)
VII-2	先の調査の利用請求	
VII-2-1	日付	1998年10月05日 (05. 10. 1998)
VII-2-2	先の出願番号	10-282143
VII-2-3	国名(又は広域官庁)	日本国 JP
VIII-1	照合欄	用紙の枚数
VIII-1	願書	5
VIII-2	明細書	13
VIII-3	請求の範囲	1
VIII-4	要約	1
VIII-5	図面	2
VIII-7	合計	22
VIII-8	添付書類	添付
VIII-9	手数料計算用紙	✓
VIII-16	別個の記名押印された委任状	-
VIII-16	PCT-EASYディスク	フレキシブルディスク
VIII-17	その他	優先権書類送付請求書
VIII-17	その他	納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面
VIII-17	その他	国際事務局の口座への振込を証明する書面
VIII-18	要約書とともに提示する図の番号	2
VIII-19	国際出願の使用言語名:	日本語 (Japanese)

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 1999年12月16日 (16.12.1999) 木曜日 14時12分15秒

OP-1936-PCT

IX-1	提出者の記名押印	
IX-1-1	氏名（姓名）	佐藤 正年
IX-2	提出者の記名押印	
IX-2-1	氏名（姓名）	佐藤 年哉

## 受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面：	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であってその後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

## 国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

## 特許協力条約

PCT

EP US

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
(PCT18条、PCT規則43、44)

出願人又は代理人 の書類記号 OP-1936-PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/05448	国際出願日 (日.月.年) 04.10.99	優先日 (日.月.年) 05.10.98
出願人(氏名又は名称) 株式会社 ヤクルト本社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。  
 この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。  
 この国際出願に含まれる書面による配列表

この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2.  請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3.  発明の單一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は  出願人が提出したものを承認する。

次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は  出願人が提出したものを承認する。

第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1ヶ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

## 6. 要約書とともに公表される図は、

第 2 図とする。  出願人が示したとおりである。

なし

出願人は図を示さなかった。

本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl<sup>®</sup> A 61 K 31/725

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl<sup>®</sup> A 61 K 31/725

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 10-114660, A (東洋紡績株式会社) ; 6. 5月. 1998 (06. 05. 98) (ファミリーなし)	1
X	JP, 10-155898, A (東洋紡績株式会社), 16. 6 月. 1998 (16. 06. 98) (ファミリーなし)	1
P, X	JP, 11-60590, A (株式会社ヤクルト本社), 2. 3 月. 1999 (02. 03. 99) & WO, 99/10360, A1&AU, 9887482, A	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 11. 99

国際調査報告の発送日

07.12.99

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P 9159



電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y A	JP, 4-500798, A (ブーク メディテツク エイ/エス), 13. 2月. 1992 (13. 02. 92) & WO89/05646, A1&AU, 8929146, A& DK, 9001515, A&EP, 394333, A& CA, 2020199, A&DK, 9200057, A& AU, 9333960, A	1, 3-5 2, 6
Y	JP, 7-138166, A (株式会社ヤクルト本社), 30. 5月. 1995 (30. 05. 95) &EP, 645143, A1& AU, 9474187, A&CA, 2132150, A& NZ, 264517, A&CN, 1108572, A	1, 3-5 2, 6
Y	JP, 54-46836, A (財団法人産業科学研究協会), 13. 4月. 1979 (13. 04. 79) (ファミリーなし)	1, 3-5
Y	JP, 54-46840, A (財団法人産業科学研究協会), 13. 4月. 1979 (13. 04. 79) (ファミリーなし)	1, 3-5
Y	JP, 8-333213, A (ティカ株式会社), 17. 12月. 1996 (17. 12. 96) (ファミリーなし)	1, 3-5